SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Serdolect
4 mg, 12 mg, 16 mg en 20 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke 4 mg tablet bevat:	sertindol 4 mg
Elke 12 mg tablet bevat:	sertindol 12 mg
Elke 16 mg tablet bevat:	sertindol 16 mg
Elke 20 mg tablet bevat:	sertindol 20 mg

Hulpstoffen met bekend effect:
Elke 4 mg filmomhulde tablet bevat 57,74 mg lactose.
Elke 12 mg filmomhulde tablet bevat 80,29 mg lactose.
Elke 16 mg filmomhulde tablet bevat 90,32 mg lactose.
Elke 20 mg filmomhulde tablet bevat 112,90 mg lactose.
Zie rubriek 4.4.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten

Beschrijving van de tabletten:

4 mg: Ovale, gele, biconvexe filmomhulde tabletten, aan één kant gemarkeerd met “S4”
12 mg: Ovale, beige, biconvexe filmomhulde tabletten, aan één kant gemarkeerd met “S12”
16 mg: Ovale, donkerroze, biconvexe filmomhulde tabletten, aan één kant gemarkeerd met “S16”
20 mg: Ovale, roze, biconvexe filmomhulde tabletten, aan één kant gemarkeerd met “S20”

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Sertindol is geïndiceerd voor de behandeling van schizofrenie.

Uit cardiovasculaire veiligheidsoverwegingen, dient het gebruik van sertindol beperkt te blijven tot die patiënten van wie gebleken is dat ze ten minste één ander antipsychoticum niet kunnen verdragen.

Sertindol dient niet te worden gebruikt om in noodsituaties symptomen bij patiënten met acute stoornissen snel te verlichten.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Sertindol wordt eenmaal daags oraal toegediend tijdens of buiten de maaltijd. Indien sedatie gewenst is kan een benzodiazepine worden bijgegeven.

Let op: ECG monitoring is vereist vóór en tijdens de behandeling met sertindol; zie rubriek 4.4.
Klinische studies hebben aangetoond dat sertindol het QT-interval meer verlengt dan sommige andere

antipsychotica. Daarom moet sertindol slechts gebruikt worden bij patiënten van wie gebleken is dat ze ten minste één ander antipsychoticum niet kunnen verdragen.
Voorschrijvende artsen dienen de voorgeschreven veiligheidsmaatregelen volledig op te volgen: zie rubriek 4.3 en 4.4.

Titratie
Bij alle patiënten dient te worden begonnen met sertindol 4 mg per dag. De dosering dient te worden verhoogd in stappen van 4 mg om de 4-5 dagen totdat de optimale onderhoudsdosering van 12-20 mg per dag bereikt wordt. Door het α_1-blokkerend effect van sertindol kan gedurende de instelperiode orthostatische hypotensie optreden. Een startdosering van 8 mg of een snelle verhoging van de dosering geeft een aanzienlijk verhoogde kans op orthostatische hypotensie.

Onderhoudsbehandeling
De dosering kan, afhankelijk van de individuele repons, worden verhoogd tot 20 mg/dag. Alleen in uitzonderlijke gevallen moet een maximum dosering van 24 mg overwogen worden, aangezien tijdens klinische studies niet consistent een verhoogde effectiviteit is aangetoond bij doseringen hoger dan 20 mg en QT-verlenging bij de hogere doseringen kan toenemen.

De bloeddruk van de patiënt dient gecontroleerd te worden gedurende de instelperiode en in de beginfase van de onderhoudsbehandeling.

Ouderen
Hoewel een farmacokinetische studie geen verschillen heeft aangetoond tussen jonge en oudere proefpersonen, zijn slechts beperkte klinische gegevens beschikbaar voor patiënten ouder dan 65 jaar. Behandeling dient alleen gestart te worden na zorgvuldig cardiovasculair onderzoek. Een langzamere titratie en lagere onderhoudsdoseringen kan aanbevolen zijn bij oudere patiënten (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten
Het gebruik van Serdolect bij kinderen en adolescenten wordt niet aanbevolen wegens het ontbreken van gegevens over de veiligheid en werkzaamheid.

Verminderde nierfunctie
Sertindol kan in de normale dosering worden toegediend bij patiënten met een verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.3). De farmacokinetiek van sertindol wordt niet beïnvloed door hemodialyse.

Verminderde leverfunctie
Bij patiënten met een lichte/matige leverfunctiestoornis dient langzamer getitreerd te worden en een lagere onderhoudsdosering gegeven te worden.

Opnieuw starten met sertindol bij patiënten die gestopt zijn met de behandeling
Wanneer opnieuw gestart wordt bij patiënten die korter dan een week geen sertindol ingenomen hebben, is het niet nodig opnieuw te titreren en kan onmiddellijk hun laatst voorgeschreven onderhoudsdosering gegeven worden. Wanneer het interval langer is, dient het aanbevolen titratieschema gevolgd te worden. Alvorens sertindol opnieuw te titreren dient een ECG gemaakt te worden.

Overschakelen van een ander antipsychoticum op sertindol
De behandeling met sertindol kan gestart worden volgens het aanbevolen titratieschema op hetzelfde moment dat de andere orale antipsychotica worden gestaakt. Bij patiënten op depot-antipsychotica wordt met sertindol gestart ter vervanging van de volgende depot-injectie.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor sertindol of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

Sertindol is gecontraïndiceerd bij patiënten bekend met een ongecorrigeerde hypokaliëmie of met een ongecorrigeerde hypomagnesiëmie.

Sertindol is gecontraïndiceerd bij patiënten die bekend zijn met een klinisch significante hartaandoening, congestief hartfalen, cardiale hypertrofie, aritmie of bradycardie (< 50 slagen per minuut).

Daarnaast dient sertindol niet gestart te worden bij patiënten met een congenitaal lange QT-interval syndroom of een positieve familieanamnese hiervoor, of bij patiënten bekend met een verlengd QT-interval (QTc > 450 msec bij mannen en > 470 msec bij vrouwen).

Sertindol is gecontraïndiceerd bij patiënten die behandeld worden met geneesmiddelen, waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen. Relevante geneesmiddelklassen zijn:

- klasse Ia en klasse III anti-aritmica (bijvoorbeeld kinidine, amiodaron, sotalol en dofetilide)
- sommige antipsychotica (bijvoorbeeld thioridazine)
- sommige macroliden (bijvoorbeeld erythromycine)
- sommige antihistaminica (bijvoorbeeld terfenadine en astemizol)
- sommige chinolonen (bijvoorbeeld gatifloxacine en moxifloxacine)

Bovenstaande lijst is niet volledig en andere afzonderlijke geneesmiddelen, waarvan bekend is dat ze het QT-interval significant verlengen (bijvoorbeeld cisapride en lithium), zijn eveneens gecontraïndiceerd.

Gelijktijdige toediening van sertindol is gecontraïndiceerd bij geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de cytochroom P450 3A enzymen (zie rubriek 4.5) in belangrijke mate remmen. Relevante klassen zijn ondermeer:

- systemische toediening van ‘azol’ antimycotica (bijvoorbeeld ketoconazol en itraconazol)
- sommige macrolide antibiotica (bijvoorbeeld erythromycine en clarithromycine)
- HIV protease remmers (bijvoorbeeld indinavir)
- sommige calciumantagonisten (bijvoorbeeld diltiazem en verapamil)

Bovenstaande lijst is niet volledig en andere afzonderlijke geneesmiddelen, waarvan bekend is dat ze de CYP3A enzymen in belangrijke mate remmen (bijvoorbeeld cimetidine) zijn ook gecontraïndiceerd.

Sertindol is gecontraïndiceerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Cardiovasculair

Klinische studies hebben aangetoond dat sertindol het QT-interval meer verlengt dan sommige andere antipsychotica. De gemiddelde QT-verlenging is groter bij de hogere aanbevolen doseringen (20 en 24 mg). Verlenging van het QTc-interval door bepaalde geneesmiddelen is in verband gebracht met Torsade de Pointes-type (TdP) aritmieën (een potentieel fatale polymorfe ventriculaire tachycardie) en plotselinge dood. Echter, klinische en niet-klinische gegevens hebben niet kunnen bevestigen dat sertindol een groter aritmogeen effect heeft dan andere antipsychotica. Daarom moet sertindol slechts gebruikt worden bij patiënten van wie gebleken is dat ze ten minste één ander antipsychoticum niet kunnen verdragen.

Voorschrijvende artsen dienen de vereiste veiligheidsmaatregelen volledig op te volgen.

ECG monitoring:

- ECG monitoring is verplicht vóór en tijdens de behandeling met sertindol.
- Sertindol is gecontraïndiceerd bij een baseline QTc-interval >450 msec bij mannen of >470 msec bij vrouwen.
- ECG monitoring dient plaats te vinden bij baseline, na het bereiken van een steady-state na ongeveer 3 weken of als een dosering van 16 mg bereikt wordt en nogmaals na 3 maanden behandeling.
- Gedurende de onderhoudsbehandeling dient elke 3 maanden een ECG gemaakt te worden.
- Gedurende de onderhoudsbehandeling dient telkens vóór en na een dosisverhoging een ECG gemaakt te worden.
- Een ECG wordt aanbevolen na toevoeging of dosisverhoging van gelijktijdig gebruikte medicatie die de sertindol concentratie kan doen stijgen (zie rubriek 4.5).
- Als een QTc-interval groter dan 500 msec gevonden wordt tijdens sertindol behandeling,

dient de behandeling met sertindol gestaakt te worden.

- Bij patiënten die symptomen hebben die kunnen duiden op aritmieën, bijvoorbeeld palpitaties, convulsies of syncope, dient de voorschrijver met spoed een evaluatie uit te voeren, waaronder een ECG.
- ECG monitoring vindt idealiter ‘s ochtends plaats en de Bazett of de Fredericia formule voor de QTc-berekening verdient de voorkeur.

Het risico op QT-verlenging is groter bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met geneesmiddelen die het QTc-interval verlengen of met geneesmiddelen die het metabolisme van sertindol remmen (zie rubriek 4.3).

Voordat een behandeling met sertindol gestart wordt dienen baseline kalium en magnesium plasmaspiegels bepaald te worden bij patiënten met een risico op significante storingen in de elektrolytenhuishouding. Hypokaliëmie en hypomagnesiëmie dienen te zijn gecorrigeerd voor aanvang van de behandeling. Het volgen van de kaliumspiegel wordt aangeraden bij patiënten met emesis, diarree of andere storingen in de elektrolytenhuishouding en bij patiënten die behandeld worden met een kalium onttrekkend diureticum.

Door het α_1-blokkerend effect van sertindol kunnen symptomen van orthostatische hypotensie optreden tijdens de titratieperiode aan het begin van de behandeling.

Antipsychotica kunnen de werking van dopamine-agonisten verminderen. Sertindol dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met de ziekte van Parkinson.

Sommige SSRI’s, zoals fluoxetine en paroxetine (krachtige CYP2D6-remmers), kunnen de plasmaconcentratie van sertindol met een factor 2-3 doen stijgen. Sertindol dient daarom alleen met uiterste voorzichtigheid tegelijkertijd met deze middelen gebruikt te worden, en alleen indien de mogelijke voordelen groter zijn dan de risico’s. Een lagere onderhoudsdosering van sertindol kan vereist zijn en zorgvuldige ECG monitoring dient plaats te vinden vóór en na een dosiswijziging van een van deze middelen (zie rubriek 4.5).

Sertindol dient met voorzichtigheid gebruikt te worden in langzame CYP2D6-metaboliseerders (zie rubriek 4.5).

Hyperglykemie of verergering van al bestaande diabetes zijn zeer zelden gerapporteerd tijdens behandeling met sertindol. Klinisch monitoren van patiënten met diabetes of die met risicofactoren voor het ontwikkelen van diabetes mellitus wordt geadviseerd.

Toegenomen mortaliteit bij ouderen met dementie

Uit gegevens uit twee grote observationele onderzoeken is gebleken dat bij ouderen met dementie die met antipsychotica worden behandeld een licht verhoogd risico op overlijden bestaat in vergelijking tot ouderen die niet worden behandeld. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om een goed onderbouwde schatting te geven van de precieze omvang van het risico; de oorzaak van dit toegenomen risico is niet bekend.

Serdolect is niet goedgekeurd voor de behandeling van gedragsstoornissen bij dementie.

Risico op cerebrovasculaire bijwerkingen

Een ongeveer 3 maal verhoogde kans op cerebrovasculaire bijwerkingen zijn gezien in gerandomiseerd placebo-gecontroleerde klinische studies in de dementiepopulatie met sommige atypische antipsychotica. Het mechanisme achter dit verhoogde risico is onbekend. Een verhoogd risico kan niet worden uitgesloten voor andere antipsychotica of andere patiënten populaties. Serdolect dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met risicofactoren voor een beroerte.

Bij patiënten boven 65 jaar dient sertindole met zorg te worden gebruikt in verband met een verhoogd risico op significante cardiovasculaire aandoeningen bij ouderen. Behandeling dient alleen te worden gestart na een uitgebreid cardiovasculair onderzoek.

Veneuze trombo-embolie
Er zijn bij gebruik van antipsychotica gevallen van veneuze trombo-embolie gemeld. Aangezien patiënten onder behandeling met antipsychotica zich vaak presenteren met verworven risicofactoren voor veneuze trombo-embolie, dienen alle mogelijke risicofactoren hiervoor voorafgaand aan en tijdens de behandeling met sertindole onderkend te worden en voorzorgsmaatregelen getroffen te worden.

Verminderde leverfunctie
Patiënten met een lichte/matige leverfunctiestoornis dienen nauwgezet onder controle te blijven. Het verdient aanbeveling langzamer te titreren en een lagere onderhoudsdosering te geven.

Tardieve dyskinesie
Tardieve dyskinesie wordt verondersteld te worden veroorzaakt door een overgevoeligheid van dopamine receptoren in de basale ganglia ten gevolge van een chronische receptorblokkade door antipsychotica. Klinische studies toonden een lage incidentie van extrapyramidale symptomen bij de behandeling met sertindol (vergelijkbaar met die van placebo). Er bestaat echter een relatie tussen langdurige behandeling met antipsychotica (met name in hoge doses) en het risico van tardieve dyskinesie. Indien symptomen van tardieve dyskinesie optreden, dient dosisverlaging of staken van de therapie te worden overwogen.

Insulten
Sertindol dient met de nodige voorzichtigheid te worden toegediend bij patiënten met insulten in de anamnese.

Maligne neurolepticumsyndroom
Een mogelijk levensbedreigend complex van symptomen, bekend onder de naam maligne neurolepticumsyndroom, is gemeld in relatie tot het gebruik van antipsychotica. Tot de behandeling van het maligne neurolepticumsyndroom behoort het onmiddellijk staken van de antipsychotische medicatie.

Staken
Acute onttrekkingsverschijnselen, waaronder misselijkheid, braken, zweten en slapeloosheid zijn gemeld na het abrupt staken van antipsychotica. Terugkeer van psychotische symptomen kan ook voorkomen en het ontstaan van onwillekeurige bewegingsstoornissen (waaronder akathasie, dystonie en dyskinesie) is gemeld. Daarom wordt geleidelijk afbouwen van de dosering aanbevolen.

Hulpstoffen
De tabletten bevatten lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

QT-interval verlenging, gerelateerd aan het gebruik van sertindol, kan verergeren bij gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval significant verlengen. Gelijktijdige toediening van deze middelen is daarom gecontraïndiceerd (zie rubriek 4.3). Zo’n interactie kan bijvoorbeeld plaatsvinden tussen kinidine en sertindol. Naast de effecten op QT-interval verlenging (zie rubriek 4.3), remt kinidine CYP2D6 aanzienlijk.

Sertindol wordt uitgebreid gemetaboliseerd door de CYP2D6- en CYP3A-iso-enzymen van het cytochroom P450 systeem. Ten aanzien van CYP2D6 bestaat er polymorfie en beide iso-enzymen kunnen worden geremd door een aantal psychofarmaca en andere geneesmiddelen (zie rubriek 4.4).

<u>CYP2D6</u>
De plasmaconcentratie van sertindol neemt toe met een factor 2 tot 3 bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met fluoxetine of paroxetine (krachtige CYP2D6-remmers) en sertindol dient daarom alleen met uiterste voorzichtigheid tegelijkertijd met deze middelen en andere CYP2D6-remmers gebruikt te worden. Lagere onderhoudsdoseringen van sertindol kunnen vereist zijn en nauwkeurige ECG monitoring dient plaats te vinden vóór en na een dosiswijziging van een van deze middelen (zie rubriek 4.4).

<u>CYP3A</u>
Een geringe (< 25%) toename van de plasmaconcentratie van sertindol is geconstateerd bij macrolide antibiotica (bijvoorbeeld erythromycine, een CYP3A-remmer) en calciumantagonisten (diltiazem, verapamil). Bij langzame metaboliseerders van CYP2D6 zou het remmend effect groter kunnen zijn, aangezien de eliminatie van sertindol via zowel CYP2D6 als CYP3A beïnvloed zou zijn. Omdat het niet mogelijk is om routinematig langzame CYP2D6-metaboliseerders te identificeren, is de gelijktijdige toediening van sertindol met CYP3A-remmers gecontraïndiceerd aangezien dit significant verhoogde sertindolspiegels kan veroorzaken (zie rubriek 4.3).

Het metabolisme van sertindol kan aanzienlijk versterkt worden door middelen die CYP-isozymen induceren, met name rifampicine, carbamazepine, fenytoïne en fenobarbital, die de plasmaconcentratie van sertindol met een factor 2 tot 3 kunnen verlagen. Bij patiënten die als co-medicatie met deze of andere middelen met een inducerend effect behandeld worden, kan een afname in het antipsychotisch effect een aanpassing van de sertindoldosering tot de hogere doseringsrange noodzakelijk maken.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

<u>Vruchtbaarheid</u>
Bij orale toediening van sertindol is aangetoond dat de mannelijke vruchtbaarheid bij muizen en ratten is aangetast bij een systemische blootstelling die gelijk is aan of kleiner is dan verwacht bij de maximaal aanbevolen klinische dosis bij de mens. De aantasting van de volwassen mannelijke vruchtbaarheid, welke reversibel was, wordt waarschijnlijk veroorzaakt door α_1-adrenoceptorantagonisme.

Bij de mens zijn bijwerkingen zoals hyperprolactinemie, galactorroe, erectiele disfunctie, ejaculatiestoornis en falende zaadlozing gemeld. Deze bijwerkingen kunnen een negatieve invloed hebben op de vrouwelijke en/of mannelijke seksuele functie en vruchtbaarheid.
Als klinisch significante hyperprolactinemie, galactorroe of seksuele disfuncties optreden, dient een verlaging van de dosering (indien mogelijk) of het staken van de medicatie te worden overwogen.

De effecten zijn reversibel na staken van de medicatie.

<u>Zwangerschap</u>
De veiligheid van het gebruik van sertindol tijdens zwangerschap is niet vastgesteld.

Sertindol was niet teratogeen in voortplantingsstudies bij dieren. Een peri-/postnatale studie bij ratten toonde een verminderde vruchtbaarheid bij de nakomelingen bij een dosering die binnen het therapeutische doseringsgebied bij de mens lag (zie rubriek 5.3).

Sertindol dient daarom niet tijdens de zwangerschap gebruikt te worden.

Neonaten die tijdens het derde trimester van de zwangerschap zijn blootgesteld aan antipsychotica (waaronder sertindol), lopen risico op bijwerkingen na de bevalling waaronder extrapiramidale symptomen en/of onttrekkingsverschijnselen die kunnen variëren in ernst en in duur. Er zijn meldingen van agitatie, hypertonie, hypotonie, tremor, slaperigheid, ademnood of voedingsstoornis. Pasgeborenen moeten daarom nauwlettend worden gecontroleerd.

Borstvoeding
Studies bij lacterende moeders zijn niet uitgevoerd. Het is echter te verwachten dat sertindol in de moedermelk wordt uitgescheiden.

Als behandeling met sertindol noodzakelijk is, dient het staken van de borstvoeding overwogen te worden.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Ofschoon sertindol niet sederend is, dient patiënten geadviseerd te worden geen voertuigen te besturen of machines te bedienen totdat hun individuele gevoeligheid bekend is.

4.8 Bijwerkingen

In klinische studies traden, bij gebruik van sertindol, de volgende bijwerkingen op met een incidentie groter dan 1% en met een significant verschil ten opzichte van placebo (in volgorde van afnemende frequentie): rhinitis/neusverstopping, abnormale ejaculatie (verminderd ejaculatoir volume), duizeligheid, droge mond, orthostatische hypotensie, gewichtstoename, perifeer oedeem, dyspnoea, paraesthesie en verlenging van het QT-interval (zie rubriek 4.4).

Extrapyramidale symptomen (EPS)
Het percentage patiënten dat extrapyramidale symptomen rapporteerde in de groep die met sertindol werd behandeld, was gelijk aan het percentage in de groep patiënten die placebo kregen. Bovendien was er in placebo-gecontroleerde studies geen verschil in behoefte aan anti-EPS medicatie tussen patiënten die met sertindol werden behandeld en patiënten behandeld met placebo.

Sommige van de bijwerkingen, zoals bijvoorbeeld orthostatische hypotensie, zullen bij aanvang van de behandeling ontstaan en na verloop van tijd weer verdwijnen.

De tabel hieronder beschrijft de bijwerkingen geclassificeerd naar orgaansysteem en frequentie:
Zeer vaak (≥ 1/10); Vaak (≥ 1/100 <1/10); Soms (≥ 1/1.000 <1/100); Zelden (≥1/10.000 <1/1.000); Zeer zelden (<1/10.000); Niet bekend (kan niet worden geschat op basis van de beschikbare data)

Systeem/orgaanklassen	Frequentie	Bijwerking
Endocriene aandoeningen	Soms	Hyperprolactinemie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Gewicht verhoogd
	Soms	Hyperglykemie
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Duizeligheid, paraesthesie
	Soms	Syncope, convulsie, bewegingsstoornis (in het bijzonder tardieve dyskinesie, zie rubriek 4.4)
	Zelden	Gevallen van Neuroleptisch Maligne Syndroom (NMS) zijn gerapporteerd, geassocieerd met sertindol (zie rubriek 4.4)
Hartaandoeningen	Vaak	Perifeer oedeem Verlengd QT-interval (zie rubriek 4.4)
	Soms	Torsade de Pointes (zie rubriek 4.4)
Bloedvataandoeningen	Vaak	Orthostatische hypotensie (zie rubriek 4.4)
	Niet bekend	Er zijn bij het gebruik van antipsychotica gevallen van veneuze trombo-embolie gemeld, waaronder gevallen van longembolie en diepe veneuze trombose
Ademhalingsstelsel-, borstkast- en mediastinumaandoeningen	Zeer vaak	Rhinitis / neusverstopping
	Vaak	Dyspnoea
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	Droge mond

Zwangerschap, perinatale periode en puerperium	Niet bekend	Neonataal onttrekkingssyndroom (zie rubriek 4.6)
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaak	Ejaculatiestoornis Erectiele disfunctie
	Soms	Galactorroe
Onderzoeken	Vaak	Rode bloedcellen urine positief, witte bloedcellen urine positief

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

De ervaring met sertindol bij acute overdosering is beperkt. Dodelijke gevallen zijn bekend. Echter, patiënten die een overdosis tot naar schatting 840 mg hadden ingenomen, zijn hersteld zonder restverschijnselen. Gerapporteerde symptomen bij overdosering bestonden uit: slaperigheid, onduidelijke spraak, tachycardie, hypotensie en een tijdelijke verlenging van het QTc-interval. Gevallen van Torsade de Pointes zijn waargenomen, vaak in combinatie met andere middelen waarvan bekend is dat zij TdP kunnen induceren.

Behandeling
In geval van een acute overdosering dient men de luchtweg vrij te maken en te houden en zorg te dragen voor adequate oxygenatie.

Continue monitoring van ECG en andere vitale parameters dient onmiddellijk aan te vangen. Indien er sprake is van een QTc-verlenging, wordt aanbevolen de patiënt te monitoren totdat het QTc-interval weer is genormaliseerd. Men dient rekening te houden met een halfwaardetijd van 2-4 dagen voor sertindol.

Een intraveneuze toegangsweg dient te worden aangelegd, en de toediening van actieve kool en een laxans dient te worden overwogen. Men dient er tevens op bedacht te zijn dat er meer geneesmiddelen bij betrokken kunnen zijn.

Er is geen specifiek antidotum voor sertindol en het is niet dialyseerbaar. Daarom dient men gepaste ondersteunende maatregelen te nemen. Hypotensie en een circulatoir collaps dienen met daartoe geëigende methoden, zoals intraveneuze vloeistoftoediening, behandeld te worden. Wanneer sympathicomimetica gebruikt worden ter ondersteuning van de bloedsomloop, dienen epinefrine en dopamine voorzichtig gebruikt te worden, aangezien ß-stimulatie in combinatie met het α_1-antagonistisch effect van sertindol hypotensie kan doen verergeren.

Indien aritmieën worden behandeld bestaat bij het gebruik van middelen als kinidine, disopyramide en procaïnamide het theoretische risico van QT-interval verlengende effecten, die additief kunnen zijn aan die van sertindol.

Bij ernstige extrapyramidale symptomen dient anticholinerge medicatie toegediend te worden. De patiënt dient medisch geobserveerd en gemonitored te worden tot herstel bereikt is.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: limbisch selectief antipsychoticum, ATC-code: N05A E 03

Verondersteld wordt dat het neurofarmacologische profiel van sertindol als antipsychoticum veroorzaakt wordt door het selectief remmende effect op dopaminerge neuronen in het mesolimbische gebied en het gevolg is van uitgebalanceerd remmende effecten op zowel centrale dopamine D_2- en serotonine 5-HT_2-receptoren als op α_1-adrenerge receptoren.

In dierexperimentele farmacologische studies is gevonden dat sertindol spontaan actieve dopamine-neuronen remde in het mesolimbische ventraal tegmentale gebied (VTA) met een selectiviteitverhouding van meer dan 100 ten opzichte van het effect op dopamine-neuronen in de substantia nigra pars compacta (SNC). Remming van de SNC-activiteit wordt geacht betrokken te zijn bij de bewegingsstoornissen (EPS) die bij veel antipsychotica optreden.

Van antipsychotica is bekend dat ze, middels dopamineblokkade, prolactinespiegels verhogen. Bij patiënten die met sertindol behandeld werden, bleven de prolactinespiegels normaal, zowel in kortdurende studies als tijdens langdurige behandeling (een jaar).
Echter hyperprolactinemie en prolactine gerelateerde bijwerkingen zijn in enkele gevallen gerapporteerd tijdens het post-marketing gebruik van sertindol.

Sertindol heeft geen effect op muscarine- en histamine H_1-receptoren. Dit wordt bevestigd door het ontbreken van anticholinerge en sedatieve effecten die gerelateerd zijn aan deze receptoren.

Additionele informatie uit klinische trials
De *Sertindol Cohort Prospective studie* (SCoP) was een multinationale studie uitgevoerd als een grote, simpele trial onder normale gebruiksomstandigheden, ter vergelijking van mortaliteit door alle oorzaken, de cardiale veiligheid en suïcidaliteit van sertindol met die van risperidon. De studie werd opgezet als een prospectieve, gerandomiseerde, gedeeltelijk geblindeerde studie met twee parallelle groepen; sertindol (n = 4930) en risperidon (n = 4928) met behandelingperioden tot 4 jaar.

De mortaliteit door alle oorzaken (het eerste primaire eindpunt) was gelijk voor sertindol en risperidon. De oorzaken van overlijden verschilde tussen de twee behandelingsgroepen. De belangrijkste doodsoorzaak bij patiënten behandeld met sertindol was een cardiale oorzaak, met een significant hoger risico op cardiale sterfte dan in de risperidon-groep. Een lager risico op suïcidepogingen werd gezien bij patiënten behandeld met sertindol, hoewel het risico op een geslaagde suïcide niet significant verschillend was tussen de twee groepen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De eliminatie van sertindol geschiedt via metabolisme in de lever, met een gemiddelde halfwaardetijd van ongeveer 3 dagen. De plasmaklaring van sertindol neemt bij herhaald doseren af tot gemiddeld ongeveer 14 l/uur (vrouwen hebben een ongeveer 20% lagere schijnbare plasmaklaring dan mannen, hoewel de klaring, gecorrigeerd voor het verschil in vetweefsel, vergelijkbaar is). Derhalve is na herhaald doseren de accumulatie groter dan voorspeld zou worden op basis van eenmalig doseren, tengevolge van een toename van de systemische biologische beschikbaarheid. In de steady-state situatie echter is de plasmaklaring dosisonafhankelijk en zijn de spiegels evenredig met de toegediende dosis. Er bestaat een matige interindividuele variabiliteit in de farmacokinetiek van sertindol tengevolge van polymorfisme in het cytochroom P450 2D6 (CYP2D6). Patiënten die deze leverenzym-deficiëntie vertonen, hebben een sertindol plasmaklaring die 1/2 tot 1/3 is van die bij extensieve CYP2D6 metaboliseerders. Deze langzame metaboliseerders (tot 10% van de bevolking) zullen daarom plasmaspiegels hebben die 2 tot 3 maal de normale spiegels zijn. Er is geen duidelijke relatie tussen de plasmaspiegel van sertindol en het therapeutische effect voor een individuele patiënt; er dient dan ook individueel te worden gedoseerd op basis van therapeutisch effect en tolerabiliteit.

Absorptie
Sertindol wordt na orale toediening goed geabsorbeerd met een t_{max} van ongeveer 10 uur. Er bestaat een bio-equivalentie tussen de verschillende sterktes van Serdolect. Voedsel en aluminum-magnesium antacida hebben geen klinisch significante invloed op de snelheid of de mate van absorptie van sertindol.

Distributie

Het schijnbare verdelingsvolume ($V_{ß}$/F) van sertindol na herhaald doseren is ongeveer 20 l/kg. Sertindol wordt voor ongeveer 99,5% gebonden aan plasma-eiwitten, met name aan albumine en α_1-glycoproteïnezuur. Bij patiënten die met therapeutische doses worden behandeld is de plasmaspiegel in 90% van de gevallen lager dan 140 ng/ml (~320 nmol/L). Sertindol dringt in rode bloedcellen door met een bloed/plasma-verhouding van 1,0. Sertindol passeert gemakkelijk de bloed-hersen- en placenta-barrières.

Biotransformatie
In humaan plasma zijn twee metabolieten aangetoond: dehydro-sertindol (door oxidatie van de imidazolidinone-ring) en norsertindol (door N-dealkylering). De concentraties van dehydro-sertindol en norsertindol zijn respectievelijk ongeveer 80% en 40% van die van sertindol in de steady-state situatie. De activiteit van sertindol wordt met name veroorzaakt door sertindol zelf en de metabolieten lijken geen significant farmacologisch effect te hebben bij de mens.

Eliminatie
Sertindol en zijn metabolieten worden zeer langzaam uitgescheiden, met een totale terugwinning van 50-60% van een radioactief gelabelde orale dosis, 14 dagen na toediening.
Ongeveer 4% van de dosis wordt ongewijzigd en in de vorm van metabolieten via de urine uitgescheiden, waarbij minder dan 1% van de toegediende dosis onveranderd wordt uitgescheiden. De rest van de excretie, in onveranderde vorm en in de vorm van metabolieten, vindt plaats via de faeces, de voornaamste vorm van uitscheiding.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In studies bij dieren is een QT-verlenging op het ECG waargenomen mogelijk ten gevolge van remming van het vertraagde kalium kanaal (I_{Kr}, HERG). In cardiale purkinje vezels van het konijn en de hond vertoont sertindol echter geen vroege na-depolarisaties. Vroege na-depolarisaties worden essentieel geacht voor het ontstaan van Torsade de Pointes. Sertindol veroorzaakte geen Torsade de Pointes ventriculaire aritmieën in konijnenharten waarin de atrio-ventriculaire knoop verwijderd was, ondanks het experimenteel opwekken van een ernstige hypokaliëmie (1,5 mmol) en bradycardie. Echter, extrapolatie van gegevens over een QT-verlenging en aritmieën uit dierexperimenteel onderzoek naar de mens moet met terughoudendheid gebeuren gezien de kans op significante verschillen tussen de species.

Sertindol heeft een lage acute toxiciteit. In chronische toxiciteitstudies bij ratten en honden (3-5 maal de klinische bloodstelling) werden diverse effecten waargenomen. Deze effecten zijn in lijn met de farmacologische eigenschappen van het geneesmiddel.

Voortplantingsstudies bij dieren hebben geen bewijs gegeven voor teratogene effecten.

Een peri-/postnatale studie bij ratten toonde een verhoogde mortaliteit, verminderde groei en vertraagde ontwikkeling van de nakomelingen bij doseringen die waren geassocieerd met maternale effecten en die gelijk waren aan of lager waren dan de maximum aanbevolen klinische dosering op een mg/m^2-basis. Paring en vruchtbaarheid van de nakomelingen van met sertindol behandelde vrouwelijke ratten waren afgenomen.

Paring en vruchtbaarheid bij volwassen mannelijke ratten werd beïnvloed bij doseringen vanaf 0,14 mg/kg/dag. De vermindering van de vruchtbaarheid bij volwassen dieren, die reversibel was, werd toegeschreven aan het farmacologische profiel van sertindol.

Sertindol was niet toxisch in een serie *in vitro* en *in vivo* genotoxiciteitsstudies. Carcinogeniciteitsstudies bij muizen en ratten hebben geen aanwijzingen opgeleverd voor de ontwikkeling van tumoren die relevant zijn voor het klinisch gebruik van sertindol.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern
maïszetmeel
lactosemonohydraat
hyprolose
microkristallijn cellulose
natriumcroscarmellose
magnesiumstearaat

Tabletcoating
hypromellose
titaandioxide (E171)
macrogol 400 en
4 mg: ijzeroxide geel (E172)
12 mg: ijzeroxide geel (E172), ijzeroxide rood (E172)
16 mg: ijzeroxide rood (E172)
20 mg: ijzeroxide geel (E172), ijzeroxide rood (E172), ijzeroxide zwart (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 mg, 12 mg, 16 mg en 20 mg: 5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaar in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

- Doordrukstrips van PVC/PVdC laminaat (helder of wit) met aluminium folie in een doosje, inhoudende 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 98 of 100 tabletten.
- Hoge dichtheid polyetheen tablettencontainer met 100 tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Denmark

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Serdolect 4 mg: RVG 20610

Serdolect 12 mg	RVG 20612
Serdolect 16 mg	RVG 20613
Serdolect 20 mg	RVG 20614

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunning: 6 november 1996
Datum van laatste verlenging: 07 juni 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

04/2021